

# LAST AVAILABLE COPY

特許庁

## 特許公報

16 E 56  
(30 B 1)  
(30 F 371-22)  
(30 F 25)  
(30 F 91)

特許出願公告

昭 44-235

公告 昭 44. 1. 8

(全4頁)

\*代表者 加藤井三郎

### アンチマイシン誘導体の製造法

特 願 昭 40-65516  
出 願 日 昭 40. 10. 27  
発 明 者 宇津慶三  
同 加藤博正  
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188  
の 13  
同 橋本惟  
静岡県駿東郡長泉町本宿 50  
出 願 人 協和醸酵工業株式会社  
東京都千代田区大手町 1 の 4

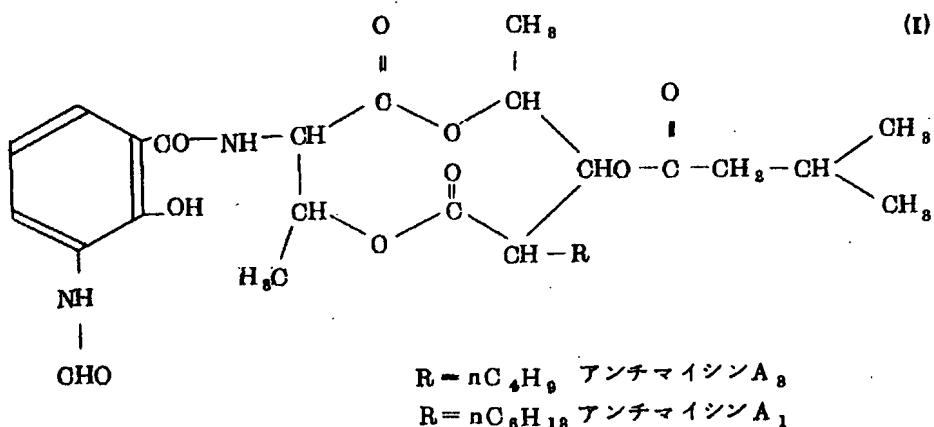
### 図面の簡単な説明

第1図はジアセチルデフォルミルアンチマイシンA、第2図はN-アセチルデフォルミルアンチマイシンA<sub>1</sub>、の赤外部吸収曲線を示す。

### 発明の詳細な説明

本発明は抗菌性物質アンチマイシンAの誘導体の製造法に関するものである。

アンチマイシンAはストレプトミセス・キタサワエンシスの菌体から得られる抗カビ性抗菌物質である。下記の化学構造式を有し、主としてA<sub>1</sub>とA<sub>8</sub>の混合物から成っている。



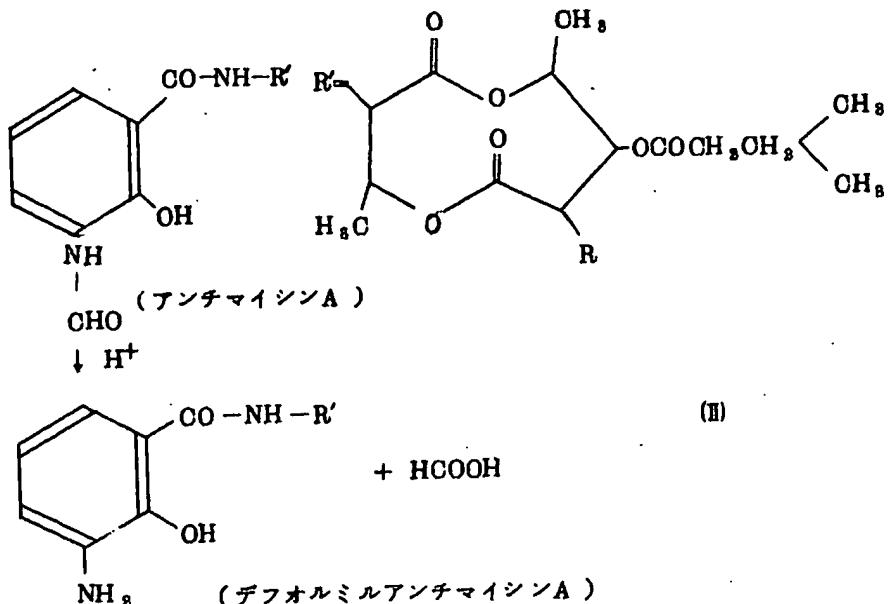
アンチマイシンAは各種植物病原菌に対して、強力な抗菌作用を有する抗カビ性抗菌物質であるが、同時に極めて強い毒性を有し、その農薬としての利用は、その毒性——魚毒および人体毒——のため、制約を受けている現状である。また、最近に至り、アンチマイシンAは、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン等に拮抗作用を示すことが発見された。従つて、アンチマイシンAの毒性を低下することは、医薬および農薬へのアンチマイシンAの利用のため、極めて重要なことである。

本発明はかかるアンチマイシンAの毒性を低下するようなアンチマイシンAの新規な誘導体を提供するために行われたものである。

本発明の骨子とするとところは、デフォルミルアンチマイシンAおよびその誘導体を酸無水物と反応させるか、脱水縮合剤の存在下アシル化(ただしホルミル化を除く)して各種のアシル誘導体を

合成することである。

例えば、アンチマイシンAを無機あるいは有機酸の含水アルコール溶液中に放置するとき、次式に示すごとく、ベンゼン環についているフォルミルアミド基のフォルミル基がはずれ、デフォルミルアンチマイシンAをうることができる。

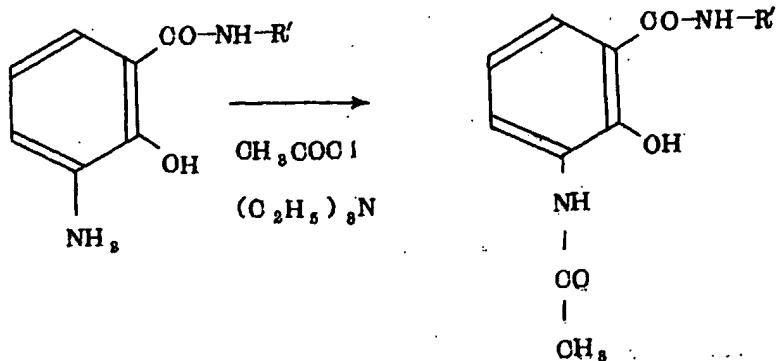
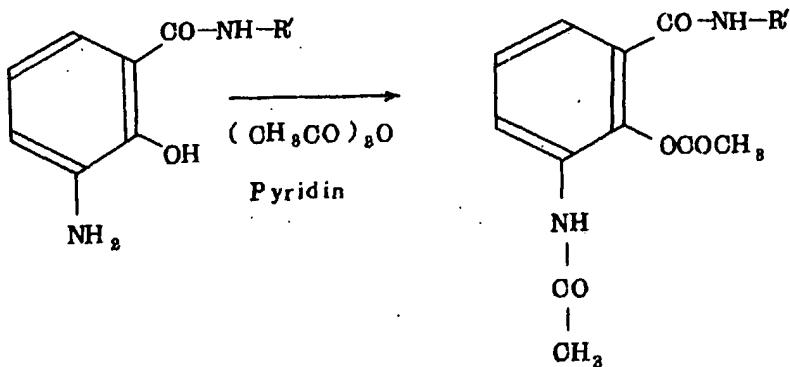


本反応は、アンチマイシンを含水ナタノール、  
含水エタノールに溶解し、これに無機酸または有  
機酸を加えるとき、反応は常温にて容易に進行す  
る。1N塩酸溶液では室温にて、約30分放置す  
るととき、反応は完結する。

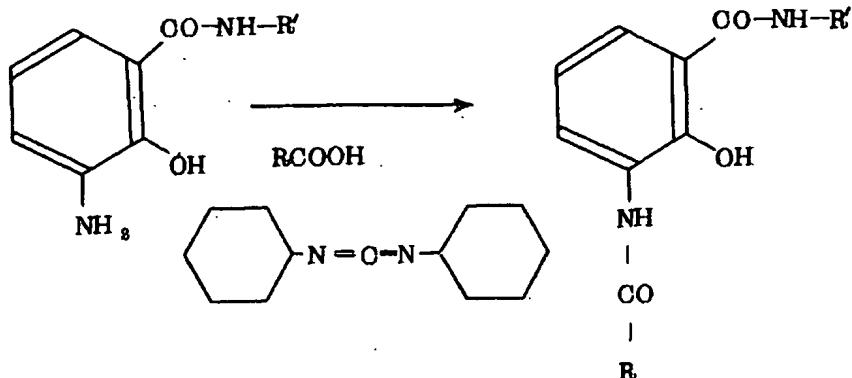
これらのデフォルミルアンチマイシンAを原料  
として各種のアシル誘導体を製造する方法につい  
て述べる。アンチマイシンAおよびその誘導体は、  
アルカリ溶液では極めて不安定であり、アシル誘導

体の製造については、アルカリは避けられなけ  
ればならない。

発明者らは、酸無水物、酸クロライドを使用し、  
適当な溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン等  
の酸受容体の存在下で、アシル化を行うことによ  
り、收量よく、アンチマイシンAのアシル誘導体  
を受ることが出来る。この際、使用する酸無水物の  
量を調整することにより、N-アセチル誘導体、  
デアセチル誘導体を得ることが出来る。



剤、即ちジシクロヘキシルカルボジイミドのごとく\*の方法は主として、N-アセチル誘導体の合成にきものの共存下に反応を行わせることである。こ\* 適している。



この反応において、使用するジシクロヘキシルカルボジイミドは水が付加してジシクロヘキシルカルボジアミドを生じ、沈殿して来る。

従つて反応の進行は沈殿の生成によつて判断しうる。

本発明によつて得られたアンチマイシンAの誘導体の毒性、および薬理試験の結果は次のとくなる。

物質名	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	抗ヒスタミン効果
アンチマイシンA	0.937	10 <sup>-9</sup> g/ml
ジアセチルデフォルミルアンチマイシンA	2.56	10 <sup>-8</sup>
NアセチルデフォルミルアンチマイシンA	1.87	10 <sup>-9</sup>

抗ヒスタミン価はA/Tax系マウスの回腸を用し、27°±1°Cの条件下で標準ヒスタミン10<sup>-8</sup> g/mlによる収縮を50%阻止する濃度を示した。

次に本発明の実施例について述べる。

#### 実施例 1

N-アセチルデフォルミルアンチマイシンAの合成

デフォルミルアンチマイシン1.5 gおよびジシクロヘキシルカルボジイミド56.3 mgをベンゼン20 mlに溶解し、冰酢酸1.8 mlを加えるとジシクロヘキシルカルボジアミドが析出してくる。一夜放置後、沈殿を遠去し、ベンゼン溶液を蒸発し、シリカゲルクロマトにて精製するとき、N-アセチルデフォルミルアンチマイシンAを得る。

テルデフオルミルアンチマイシンA 1.3 gを得る

mp 131~133°C・UV: λ<sub>max</sub>(ε) 223 mμ (23278)・316 mμ (3727)

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 理論値: C: 61.30; H: 7.35; N: 5.11; 実験値: C 61.08; H: 7.20; N: 5.05

#### 実施例 2

ジアセチルデフォルミルアンチマイシンAの合成

デフォルミルアンチマイシンA 1.5 gをピリジン3 mlおよび無水醋酸3 mlに溶解し、室温にて一夜放置後、大量の水中に入れると白色の沈殿を生ずる。それを濾過し多量の水で洗浄するとき、ジアセチルデフォルミルアンチマイシンA 1.4 gが得られる。

m.p. 122°~126°C 紫外部吸収スペクトル λ<sub>max</sub> = 214 mμ ε = 19754

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub> 理論値: C: 61.00; H: 7.17; N: 4.74 実験値: C: 60.76; H: 7.20; N: 4.40

#### 特許請求の範囲

1 デフォルミルアンチマイシンAおよびその誘導体を酸無水物と反応させるか、脱水縮合剤の存在下アシル化(ただしホルミル化を除く)することを特徴とするデフォルミルアンチマイシンAのアシル化物の製造法。

#### 引用文献

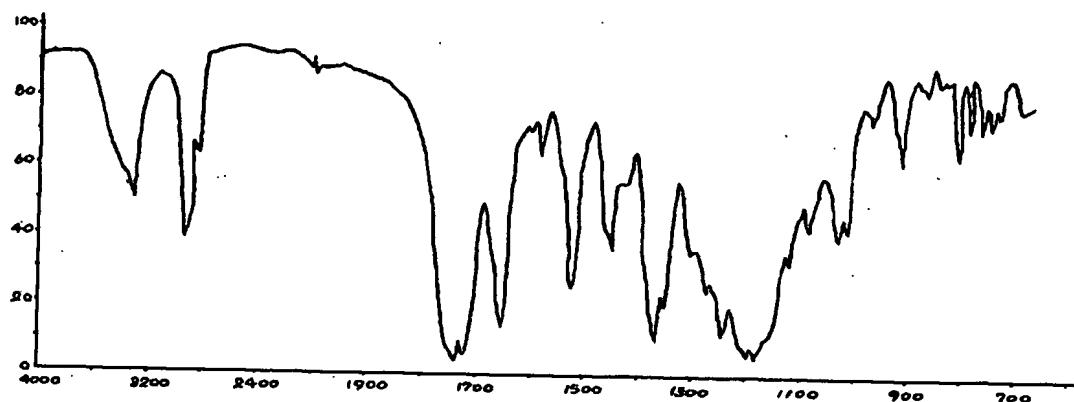
抗菌性物質 昭38.10.30 第129~130頁 培風館発行

BEST AVAILABLE COPY

(4)

特公 昭44-235

第1図



第2図

